

BEST AVAILABLE COPY

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

- (21) A bejelentés ügyszám: P 92 04093
 (22) A bejelentés napja: 1991. 06. 19.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 90/14221 1990. 06. 26. GB
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 91/01136
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/00057

- (40) A közzététel napja: 1993. 08. 30.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 1996. 01. 29.

(11) Lajstromszám:

212 051 B

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 7/06
A 61 K 31/495

(72) Feltaláló:

Pierard. Gérard E., Angleur (BE)

(73) Szabadalmas:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

(74) Képvisező:

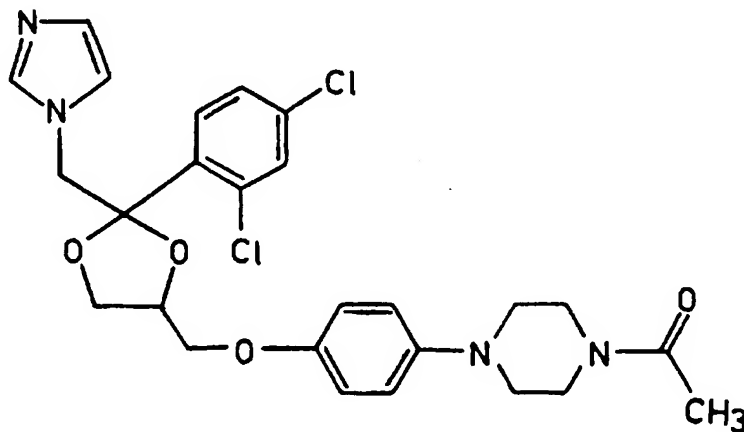
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
 Budapest

(54) Eljárás ketokonazolt tartalmazó, alopecia kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére, vagy a haj minőségének javítására szolgáló, hatóanyagként ketokonazolt

vagy annak savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.



(1)

A találmány tárgya eljárás alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére, vagy a haj minőségének javítására szolgáló, hatóanyagként ketokonazol vagy annak savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az emberi test esztétikus voltjának általában fontos szempontjaként tekintik a fejbőrön növekedő haj egészségességét, sűrűségét és egyenletességét. Ennek folytán a haj elvesztését, vagy annak minőségében fennálló bármely hiányosságot gyakran az érintett személy fizikai megjelenése nemkívánt vonásának érzi.

Az a tény, hogy a férfi népesség többsége genetikusan hajlamos hajának fokozatos elvesztésére, valamint az, hogy igen kevés kezelési mód ismert, és a kezelésre hatékonyan reagáló egyének száma alacsony, több mint elegendő a probléma terjedelmének és fontosságának illusztrálására, és annak érzékeltetésére, hogy további hatékony terápiák szükségesek a haj elvesztésének visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére, valamint a haj minőségének javítására.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a ketokonazol hatékonyan visszafordítja, megfékezi vagy késlelteti a haj elvesztését, amint azt alopecia esetén tapasztaltuk, valamint továbbá, hogy a ketokonazol jótékony hatással bír a haj minőségére.

A találmány szerint előállított készítményeket alopeciában szenvedő személyek kezelésére úgy alkalmazzuk, hogy az adott személynek a ketokonazol vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját az alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére hatásos mennyiségben adagoljuk. Továbbá, a találmány szerint előállított készítményekkel rossz minőségű hajjal bíró egyéneket is kezelhetünk, az eljárás abban áll, hogy az egyénnek a ketokonazol vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját a haj minőségének javítására hatékony mennyiségben adagoljuk.

A ketokonazol, amelyet az előzőekben említettünk, a (I) általános képlettel jellemezhető, (\pm) -cisz-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diklór-fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolán-4-il]-metoxi]-fenil]-piperazin vegyület generikus neve. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott ketokonazol ismert gombaellenes szer, előállítását, valamint farmakológiai jellemzőit a 4 335 125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

A ketokonazol hatóanyagként alkalmazható ön maga, vagy gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sója formájában, az utóbbit célszerűen a bázis formának egy megfelelő savval történő kezelésével nyerjük. Megfelelő savak például a szerves savak, így a hidrogén-halogenidek, például a hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, a kénsav, a salétomsav, a foszforsav és hasonló savak; vagy szerves savak, például ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxi-propionsav, 2-oxo-propionsav, etándisav, propándisav, butándisav, (Z)-2-buténdisav, (E)-2-buténdisav, 2-hidroxi-butándisav, 2,3-dihidroxi-butándisav, 2-hidroxi-1,2,3-propántrikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszul-

faminsav, 2-hidroxi-benzoészav és 4-amino-2-hidroxi-benzoészav. A savaddíciós só forma megnevezésén azokat a szolvátokat is értjük, amelyeket a ketokonazol és savaddíciós sói képesek képezni. Ilyen szolvátok például a hidrátok és alkoholátok.

Az „alopecia” kifejezésen emberek fejbőrének, de szakállának hajvesztését is értjük. Közelebbről, az alopecia megjelölésen androgén alopeciát vagy férfias típusú alopeciát (kopaszságot) értünk, amelyre az jellemző, hogy a fejbőr a haját progresszíven, diffúzan és szimmetrikusan veszíti el, ez a hajvesztés jellemzően a fejbőr elülső végén kezdődik meg, és fokozatosan terjed a koponyatető felé, végül csak egy ritka, körbefutó, a halántékokat és a tarkót borító haj-sáv marad.

Mivel az alopecia egy olyan állapot, amely jelenleg egyáltalán alig kezelhető, az a felismerés, hogy a ketokonazol hatékonyan alkalmazható alopeciában szenvedő személyek kezelésére, különösen korai androgén alopeciában szenvedő egyének kezelésére, meglepő. Ebben a tekintetben a hatékony megjelölés azt jelenti, hogy a ketokonazzal történő kezelés eredményeként a haj veszítése visszafordul, megfékeződik vagy késik, és a haj minősége, különösen a haj vastagsága javul, ami a hajsálak átmérőjének mérésével ellenőrizhető. A korai androgén alopecia kifejezésen a férfias típusú kopaszság Hamilton skála szerinti I, II, III, IV vagy V típusát értjük.

A haj minősége, amint azt a leírásban alkalmazzuk, a haj kívánatos fizikai jellemzőire vonatkozik, így a haj erősségére, vastagságára, sűrűségére, egyenletességére és érzékelőképességére. A rossz erősség megmutathat például a haj hasadásában vagy törésében. A haj vastagságát általában átmérőjével vagy keresztmetszetével fejezzük ki. A haj sűrűségén a hajsálak számát értjük egységnyi területen, míg az egyenletesség az előbbi sűrűségnek a fejbőr összefüggő felületén való állandóságát vagy fokozatos változását értjük. A haj érzékelő képessége a hajban lévő tapintási érzékelés jelenlétére vonatkozik.

A ketokonazol vegyületet és savaddíciós sóit tartalmazó, a találmány szerint előállított készítményeket előnyösen a fejbőr vagy szakáll érintett területére alkalmazzuk, különösen gyógyszerek vagy kozmetikai készítmények helyi adagolásra szokásosan alkalmazott készítmények formájában. A találmány szerint előállított készítmények a ketokonazol hatóanyagot előnyösen 0,1–5 tömeg/térfogat% koncentrációban tartalmazzák, és emellett tartalmaznak még valamely ismert, dermatológiai szempontból elfogadható hordozóanyagot; a készítmények igen különböző formájúak lehetnek, például folyadékok, így vizes vagy olajos közegben lévő oldatok vagy szuszpenziók; félfolyékony készítmények, például krémek, hidrogélek, gélek, pépek, kenőcsök, gyógykenőcsök, tinktúrák és hasonló készítmények.

További, ilyen célra alkalmas készítmények a kozmetikai típusú készítmények, például toalettvizek, pakolások, lemosószerek, bőrtjek, teljes lemosószerek és samponok. Ezek a készítmények a ketokonazol hatóanyag mellett az ilyen készítményekben szokásosan alkalma-

zott komponenseket tartalmazzák. Az ilyen komponensek többek között olajok, zsírok, viaszok, felületaktív szerek, nedvesítőszer, behatolást elősegítő szerek, sűrítőszer, lipid abszorbensek, antioxidánsok, viszkozitászabályozók, kelátképző szerek, pufferek, tartósítószer, illatosítószer, színezékek és rövidszénláncú alkoholt. Kívánt esetben a készítmények további hatóanyagokat is tartalmazhatnak, például gyulladásgátló szereket, antibakteriális és antifungális szereket, fertőtlenítőszeret, vitaminokat, napvédő anyagokat, antibiotikumokat vagy korpásodást gátló szereket. Különös érdeklődésre számotartó készítmények a lemosószer, amelyek jellemzően 0,2–2,5, előnyösen 2 tömeg/térfogat% ketokonazol tartalmazzak.

Az előzőekben említett lemosószer 0,2–2,5, előnyösen 2,0 tömeg/térfogat% ketokonazol hatóanyagot tartalmaznak, emellett tartalmaznak még 20–40, előnyösen 20–30, még előnyösebben mintegy 25 tömeg/térfogat% propilén-karbonátot, 25–55, előnyösen 25–35, még előnyösebben mintegy 28 tömeg/térfogat% etanol, és adott esetben bármely, az előzőekben megjelölt, és a hasonló készítményekben szokásosan alkalmazott összetevőt, a lemosószer további részét víz képezi.

Az előzőekben említett készítmények sajátos formái azok, amelyek ciklodextrint vagy annak származékát tartalmazzák. Ezek a ciklodextrinek vagy ciklodextrinszármazékok magukban foglalják a szakember számára ismert, helyi alkalmazásra megfelelő helyettesítő nélküli vagy helyettesített ciklodextrineket, különösen az alfa-, béta- vagy gamma-ciklodextrineket és származékaikat, így étereiket, poliétereiket és vegyes étereiket.

A fenti ciklodextrin alapú készítmények elkészítésére a ketokonazol ciklodextrin vizes oldatához adjuk, előnyösen az adagolást erőteljes keverés mellett végezzük, majd ezt követően adagoljuk be a további összetevőket. A kész készítmény ciklodextrintartalma mintegy 2–40, előnyösen 2,5–25, még előnyösebben 5–20 tömeg/térfogat%.

További, a találmány szerinti eljárásban alkalmazható sajátos készítmények azok, amelyekben a ketokonazol hatóanyagot liposzómata tartalmú készítményekben formáljuk. A liposzómák különböző típusai alkalmazhatók, például a durva (többrétegű) liposzómák, az egyrétegű liposzómák és hasonló, amelyek például foszfatidil-kolinnal, etanolaminnal, szerinnel, sfingomielinnel, kardioplipinnel, plazmalogénnel, foszfatidinsavval, cerebioziddal és hasonló anyagokkal képződnek. A liposzómák viszkozitása növelhető egy vagy több sűrítőszer, például xantángyanta, hidroxipropilcellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, valamint ezek elegyeinek adagolásával. A vizes komponens tartalmazhatja a vizet adott esetben elektrolitokkal, pufferekkel és más összetevőkkel, például tartósítószerrel alkotott elegyeként. Előnyös elektrolitok a kalcium-, nátrium- és kálium-klorid. A szerves komponensek lehetnek oldószer, például etanol, glicerol, propilén-glikol, polietilén-glikol és megfelelő foszfolipidek, például lecitin, foszfatidil-kolin, foszfatidil-etanol-amin, fosz-

fatidil-szerin, foszfatidil-inozit, lizofoszfatidil-kolin, foszfatidil-glicerol és hasonló. A liposzómák jellemzőinek szelektív módosítására alkalmas további lipofil adalékok is alkalmazhatók, például sztearil-amin, foszfatidinsav, tokoferol, koleszterin, lanolin és hasonló.

A kenőcsök, krémek, toalettvizek, bőrteljes és hasonló készítmények előállítására 0,1–10, előnyösen 0,1–5, még előnyösebben 0,2–2,5 tömeg/térfogat% ketokonazol hatóanyagot alkalmazunk adott esetben savaddíciós sója formájában, ezt a bőr és a haj számára elfogadható hordozóanyagokkal bensegeseen elegyítjük. A jó minőségű, finom eloszlású részecskéket tartalmazó készítmények előállításának megkönnyítésére előnyösen a ketokonazol hatóanyagot és az adott esetben alkalmazott további szilárd komponenseket mikronizált részecskéik formájában használjuk fel. A kenőcsökben vagy krémekben a hordozóanyag, 1–20%, előnyösen 5–15% nedvesítőszer, 0,1–10%, előnyösen 0,5–5% sűrítőanyagot és vizet tartalmaz, vagy a hordozóanyag állhat 70–99%, előnyösen 20–95% felületaktív szerből, és 0–20%, előnyösen 2,5–15% zsírból; vagy 80–99,9%, előnyösen 90–99% sűrítőanyagból; vagy 5–15% felületaktív szerből, 2–15% nedvesítőszerből, 0–80% olajból, és igen kis mennyiségű, 2% alatti tartósítószerből, színezékből és/vagy parfümből, továbbá vízből. Egy toalettvízben a hordozóanyag például 2–10% rövidszénláncú alkoholt, 0,1–10%, előnyösen 0,5–1% felületaktív szer, 1–20%, előnyösen 3–7% nedvesítőszer, 0–5% puffert, vizet, és kis mennyiségben, 2% alatti tartósítószer, színezéket és/vagy parfümöt tartalmaz. A bőrteljes hordozóanyaga jellemzően 10–50% olaj, 1–10% felületaktív szer, 50–80% víz és 0–3% tartósítószer és/vagy parfüm. További hatóanyagok is lehetnek a készítményben 0,005 és 0,5% közötti, előnyösen 0,01 és 0,1% közötti mennyiségben. Az előzőekben említett készítményekben a százalék megjelölés mindenütt tömeg%-ot jelöl. A nedvesítőszer, felületaktív anyagok, olajok és egyéb hatóanyagok, amelyeket az előzőekben a készítményben felhasználható komponensekként említettünk, bármely, a gyógyászatban vagy a kozmetikai cikkek készítésénél szokásosan felhasznált anyag lehet. Továbbá, ha a készítményben az egyik vagy másik komponens a készítmény többségét teszi ki, a további összetevők nyilvánvalóan nem a megjelölt maximális koncentrációjukban vannak jelen, hanem a készítmény hiányzó részét teszik ki.

Az előzőekben említett készítmények nagy részében előnyös, ha a ketokonazol mikronizált formában alkalmazzuk, azaz 10 mikronnál kisebb részecskeméretű formában, mivel a nagy fajlagos felület megkönnyíti oldódását.

Az előzőekben említett folyékony készítmények előnyösen helyi adagolásra alkalmas dózisadagoló eszközbe kiszereltek. Ezek a készítmények, különösen az előzőekben leírt új lemosószer, főként aeroszolok formájában alkalmazhatók, például egy inert komprimált gáz hajtógázként való alkalmazásával, ilyen gázok például a nitrogén vagy a szén-dioxid, vagy más módon, pumpás permetezővel is alkalmazhatók.

A találmány körén belül való felhasználás tekintetében előnyös eszközök a porlasztó vagy permetező, amelyek az előzőekben ismertetett lemosószert és szén-dioxid hajtógázt tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi gyógyászati készítmények előállítására alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére vagy a haj minőségének javítására a ketokonazol hatóanyag alkalmazásával.

A ketokonazolt tartalmazó készítményeket helyileg visszük fel a kezelendő felületre szabályos időközökben szükség vagy célszerűség szerint, például minden mosásnál vagy azt követően. A kezelés időtartama a kezelendő állapot természetétől, kiterjedtségétől és súlyosságától függ, továbbá a készítmény alkalmazásának gyakoriságától is. Semmi különös elővigyázatosság nem szükséges azokon kívül, amelyeket hatóanyagoknak a bőrre vagy hajra felvitelénél szokásosan alkalmazunk.

Példák

A. Készítmények

1. Példa

2 v/v% ketokonazolt tartalmazó krém

ketokonazol	20 mg
propilén-glikol	200 mg
sztearil-alkohol	75 mg
cetil-alkohol	20 mg
szorbitán-monosztearát	20 mg
poliszorbát 60	15 mg
izopropil-mirisztát	10 mg
vízmentes nátrium-szulfid	2 mg
poliszorbát 80	1 mg
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A sztearil-alkoholt, a cetil-alkoholt, a szorbitán-monosztearátot és az izopropil-mirisztátot kettősfalú köpennyel ellátott tartályba visszük, és az elegy teljes olvadásáig melegítjük. Ezt az elegyet a tisztított vizet, propilén-glikolt és poliszorbát 60-at tartalmazó külön elkészített, 70–75 °C hőmérsékletű elegyhez adjuk, miközben a folyadékok elegyítésére homogenizátort alkalmazunk. A kapott emulziót folyamatos keverés mellett hagyjuk 25 °C alá hűlni. Az emulzióhoz ezután állandó keverés mellett hozzáadjuk a ketokonazolt, poliszorbát 80-at és tisztított vizet tartalmazó oldatot, valamint vízmentes nátrium-szulfid tisztított vízben készített oldatát. A krémet homogenizáljuk, és megfelelő tubusokba töltjük.

2. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó, helyi alkalmazásra szolgáló gél

ketokonazol	20 mg
hidroxipropil-β-ciklodextrin	200 mg
propilén-glikol	50 mg
etil-alkohol 95 térf. %	50 mg
karragén PJ	10 mg
hidrogén-klorid	oldódásig
nátrium-hidrid	pH 6,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A hidroxipropil-β-ciklodextrin tisztított vízben készített oldatához keverés közben hozzáadjuk a ketokona-

zolt. Ezután teljes oldódásig hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, majd pH-ját nátrium-hidroxiddal 6,0-ra állítjuk. Ezt az oldatot keverés mellett hozzáadjuk karragén PJ propilén-glikolban készült diszperziójához. Lassú keverés mellett az elegyet 50 °C-ra melegítjük, majd hagyjuk mintegy 35 °C-ra hűlni, és etil-alkoholt adunk hozzá. A tisztított víz maradékát az elegyhez keverjük, a keverést homogenitás eléréséig folytatjuk.

3. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó, helyi alkalmazású krém

ketokonazol	20 mg
hidroxipropil-β-ciklodextrin	200 mg
ásványolaj	100 mg
sztearil-alkohol	20 mg
cetil-alkohol	20 mg
glicerín-monosztearát	20 mg
glicerín	50 mg
szorbát 60	15 mg
poliszorbát 60	35 mg
hidrogén-klorid	oldódásig
nátrium-hidroxid	pH 6,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 1 g-ra

A hidroxipropil-β-ciklodextrin tisztított vízben készített oldatához keverés mellett hozzáadjuk a ketokonazolt. Teljes oldódásig hidrogén-kloridot adunk az elegyhez, majd az oldat pH-ját 6,0-ra állítjuk nátrium-hidroxiddal. Az oldathoz keverés mellett glicerint és poliszorbát 60-at adunk, majd az elegyet 70 °C-ra melegítjük. A kapott elegyet hozzáadjuk ásványolaj, sztearil-alkohol, cetil-alkohol, sztearil-monosztearát és szorbát 60 70 °C hőmérsékletű elegyéhez. Az adagolás során enyhe keverést alkalmazunk. Az elegyet 25 °C alá hűtjük, a tisztított víz maradékát hozzáadjuk, és az elegyet homogenitásig keverjük.

4. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó liposzóma készítmény

mikrofinomságú ketokonazol	2 g
foszfatidil-kolin	20 g
koleszterin	5 g
etil-alkohol	10 g
metil-parabén	0,2 g
propil-parabén	0,02 g
dinátrium-edetát	0,15 g
nátrium-klorid	0,3 g
hidroxipropil-metil-cellulóz	1,5 g
tisztított víz	kiegészítésül 100 g-ra

Mikrofinomságú ketokonazol, foszfatidil-kolin, koleszterin és etil-alkohol elegyét keverés mellett 55–60 °C hőmérsékleten tartjuk teljes oldódásig, majd homogenizálás közben hozzáadjuk metil-parabén, propil-parabén, dinátrium-edetát és nátrium-klorid tisztított vízben készített oldatához. Az elegyhez tisztított vízben lévő hidroxipropil-metil-cellulózt adunk, és a keverést a duzzadás teljessé válásáig folytatjuk.

5. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó liposzóma készítmény

mikrofinomságú ketokonazol	2 g
foszfatidil-kolin	10 g
koleszterin	1 g
etil-alkohol	7,5 g
hidroxipropil-metil-cellulóz	1,5 g
nátrium-hidroxid (1 n)	pH 5,0-ig
tisztított víz	kiegészítésül 100 g-ra

Foszfatidil-kolin és koleszterin etil-alkoholban készült elegyét keverés mellett 40 °C hőmérsékleten tartjuk teljes oldódásig. A mikrofinomságú ketokonazol tisztított vízben oldjuk 40 °C hőmérsékleten végzett keverés mellett. Az alkoholos oldatot homogenizálás közben, 10 perc alatt lassan hozzáadjuk a vizes oldathoz. Tisztított vízben lévő hidroxipropil-metil-cellulózt adunk az elegyhez, és a kapott elegyet a duzzadás teljessé válásáig keverjük. A kapott oldatot 1 n nátrium-hidroxiddal pH = 5,0-ra állítjuk be, majd a tisztított víz maradékával meghígítjuk.

6. Példa

2 v/v% hatóanyagot tartalmazó fejbőr-lemosó

mikrofinomságú ketokonazol	20 mg
propilén-karbonát	241,4 mg
etil-alkohol	282,8 mg
tisztított víz	kiegészítésül 1 ml-re

Mikrofinomságú ketokonazol propilén-karbonát és etanol elegyében teljes oldódásig keverünk. A kapott oldatot tisztított vízzel a kívánt koncentrációra hígítjuk. A kapott oldatot megfelelő palackokba vagy permeterzőkbe töltjük.

B. Klinikai vizsgálat

7. Példa

Ketokonazolnak alopecia kezelésére való alkalmasságát az alábbi vizsgálatban igazoljuk. 27, 22 és 31 év közötti. Hamilton II fokú androgén alopeciában szenvedő férfi 60 héten át 2 v/v% ketokonazol tartalmazó Nizoral[®] sampon használt olyan gyakran, ahogy egyénenként a hajmosást szükségesnek tartották. A hajmosás gyakorisága heti 2 és 4 között változott. 12 hetenként trichogrammo-

kat vettünk fel a hajról, annak az alopecia hatásán lévő területéről. A haj-indexet (pilary index), az I_p -t a haj ciklus regenerálódó fázisában lévő haj (A) százalékos arányának meghatározásával és ennek az átlagos átmérővel (C) (µm-ben) való szorzásával számítottuk ki: $I_p = A \times C$. Az olyan felnőtt személyeknél, akik nem szenvednek androgén alopeciában, az I_p érték 60 feletti. A 27 önkéntes vizsgálati személy átlagos I_p értéke a vizsgálat kezdetén 18 értékű volt, és a kezelés első 24 hete alatt kevésbé változott. Az I_p értékben U-teszt alapján kimutatható szignifikáns növekedés ($p < 0,05$) a 36. héten jelentkezett. A haj-index kezelés során végbemenő nettó javulása a 60 hetes kezelés után a kezdeti érték körülbelül kétszeresét eredményezte. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a ketokonazol jótékony hatású alopeciában, és a haj általános minőségét javítja.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

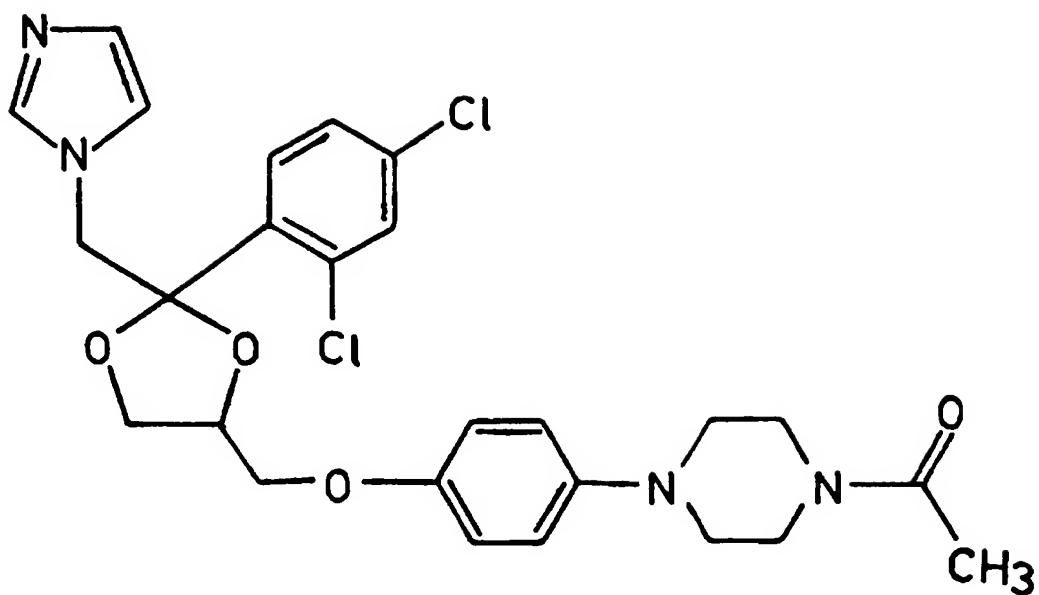
1. Eljárás ismert módon előállított ketokonazol vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a ketokonazol vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját egy dermatológiai szempontból elfogadható folyékony hordozóanyaggal alaposan elegyítjük, és alopecia visszafordítására, megfékezésére vagy késleltetésére vagy a haj minőségének javítására alkalmas készítménnyé formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lemosószer készítményt formálunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy permeterzőszer készítményt formálunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 0,1–5 tömeg/térfogat% ketokonazol tartalmazó készítményt formálunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 0,2–2,5 tömeg/térfogat% ketokonazol vagy savaddíciós sóját, 20–40 tömeg/térfogat% propilén-karbonátot, 25–55 tömeg/térfogat% etil-alkoholt és ezek mellett vizet tartalmazó készítményt formálunk.



(1)